

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **LORAZÉPAM INJECTABLE USP**

Lorazépam injectable

Solution stérile, 4 mg/mL, pour la voie intraveineuse ou intramusculaire

USP

Anxiolytique – Sédatif

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
29 juin 2012

Date de révision :
19 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274534

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2023-09
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2023-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2023-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2023-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance	2023-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2023-09

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16

7.1.2	Femmes qui allaitent	17
7.1.3	Enfants	17
7.1.4	Personnes âgées	17
8	EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	18
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3	Interactions médicament-comportement	20
9.4	Interactions médicament-médicament	21
9.5	Interactions médicament-aliment	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	22
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	22
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1	Mode d'action.....	22
10.2	Pharmacodynamie	22
10.3	Pharmacocinétique.....	24
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	25
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	25
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	26
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
17	MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	30
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LORAZÉPAM INJECTABLE USP (lorazépam) est indiqué :

- pour le soulagement à court terme des manifestations d'anxiété excessive chez les patients atteints de névrose d'angoisse;
- comme traitement d'appoint pour le soulagement de l'anxiété excessive pouvant survenir avant les interventions chirurgicales;
- comme anticonvulsivant initial pour maîtriser l'état de mal épileptique.

L'anxiété et le stress associés aux tensions de la vie quotidienne ne nécessitent habituellement pas de traitement par anxiolytiques.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge.

L'utilisation prolongée de LORAZÉPAM INJECTABLE USP doit être évitée chez les personnes âgées. Une intensification de la surveillance est recommandée ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#); et [4.1 Considérations posologiques](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

LORAZÉPAM INJECTABLE USP (lorazépam) est contre-indiqué :

- chez les patients atteints de myasthénie grave;
- chez les patients atteints de glaucome aigu à angle fermé;
- chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament (ou à d'autres benzodiazépines), à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- LORAZÉPAM INJECTABLE USP ne doit pas être injecté par voie intra-artérielle, et des précautions sont nécessaires pour empêcher son épanchement dans les tissus adjacents à une artère, ce qui risquerait de produire un artériospasme et une gangrène consécutive pouvant nécessiter une amputation.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Dépendance et emploi abusif ou détourné

L'emploi de benzodiazépines, dont LORAZÉPAM INJECTABLE USP, peut donner lieu à un emploi abusif, à un emploi détourné, à une dépendance, à une dépendance physique et à des réactions de sevrage. L'emploi abusif et l'emploi détourné peuvent se solder par une surdose ou la mort, surtout lorsque les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, comme les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de lui prescrire LORAZÉPAM INJECTABLE USP.
- Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler la survenue de ces comportements ou états.
- LORAZÉPAM INJECTABLE USP doit être entreposé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

Sevrage

Les benzodiazépines, comme LORAZÉPAM INJECTABLE USP, peuvent provoquer des symptômes de sevrage sévères ou menaçant le pronostic vital.

- Éviter l'arrêt brusque du traitement ou la réduction rapide de la dose de LORAZÉPAM INJECTABLE USP.
- Mettre fin au traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP en réduisant graduellement la posologie sous étroite surveillance ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de LORAZÉPAM INJECTABLE USP et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

- Compte tenu de ces risques, il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates.
- Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire.
- Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il faut toujours prescrire LORAZÉPAM INJECTABLE USP à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève période possible.
- L'arrêt brusque du traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP ou la réduction rapide de la dose de ce médicament peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)). Même si le traitement a été de courte durée, il faut éviter d'y mettre fin brusquement et procéder plutôt par réduction graduelle de

la posologie sous étroite surveillance. Les symptômes de sevrage (p. ex., insomnie de rebond) peuvent se manifester à la suite de l'arrêt d'un traitement d'aussi peu qu'une semaine aux doses recommandées.

- La diminution de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut accorder une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient éprouve des signes et des symptômes de sevrage, il y a lieu d'envisager le report de la diminution graduelle de la dose ou de remonter la dose de benzodiazépine au palier précédent avant de procéder à la réduction progressive de la dose.
- Les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets des benzodiazépines (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)*).
- L'utilisation prolongée de LORAZÉPAM INJECTABLE USP doit être évitée chez les personnes âgées. Une intensification de la surveillance est recommandée.

Maladie rénale ou hépatique

La dose de LORAZÉPAM INJECTABLE USP doit être adaptée chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou rénale légère ou modérée. Les patients devant suivre un traitement prolongé par LORAZÉPAM INJECTABLE USP doivent faire périodiquement l'objet d'héмограмmes et d'épreuves de la fonction hépatique.

Lorsque le lorazépam est utilisé chez les patients souffrant d'une maladie hépatique ou rénale légère ou modérée, il faut envisager la dose efficace la plus faible, car l'effet médicamenteux peut être prolongé (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)*).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La posologie de LORAZÉPAM INJECTABLE USP et la durée du traitement doivent être individualisées et graduellement adaptées avec soin, afin d'éviter une sédation excessive ou des perturbations mentales ou motrices.
- Comme avec tout autre sédatif anxiolytique, des traitements de courte durée doivent être de règle pour le soulagement symptomatique de l'anxiété incapacitante chez les patients psychonévrotiques, et le premier traitement ne doit pas durer plus d'une semaine sans réévaluer la nécessité d'une prolongation limitée.
- Comme le risque de dépendance peut augmenter avec la dose et la durée du traitement, prescrire la plus petite dose efficace, le moins longtemps possible, et réévaluer fréquemment la nécessité de poursuivre le traitement.
- Après un emploi prolongé, l'arrêt brusque de la prise de lorazépam ou la diminution rapide de la dose peuvent provoquer des symptômes de sevrage susceptibles de mettre la vie du patient en danger et/ou un phénomène de rebond; il faut donc réduire la dose ou abandonner le traitement progressivement (*voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)*).
- Des doses intraveineuses de plus de 2 mg ne doivent être administrées qu'aux patients de poids inhabituel. Ordinairement, on ne doit pas dépasser la dose de 2 mg chez des personnes de 50 ans ou plus. Il faut généralement réduire les doses d'autres déprimeurs du SNC. **AVANT**

D'ADMINISTRER LORAZÉPAM INJECTABLE USP PAR VOIE INTRAVEINEUSE, IL FAUT AVOIR À PORTÉE DE MAIN LES APPAREILS NÉCESSAIRES POUR MAINTENIR LA PERMÉABILITÉ DES VOIES RESPIRATOIRES.

Anxiété excessive avant les interventions chirurgicales : Adultes – La dose habituelle est de 0,05 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg au total, administrée par voie intramusculaire (2 à 3 heures avant l'intervention). Comme pour toute prémédication, la dose doit être individualisée. En général, il faut réduire les doses d'autres dépresseurs du SNC.

Lorsqu'un court délai d'action est nécessaire, LORAZÉPAM INJECTABLE USP peut être administré par voie intraveineuse 15 à 20 minutes avant l'intervention chirurgicale. La dose intraveineuse habituelle est de 0,044 mg/kg ou 2,0 mg au total, en prenant la plus faible des deux.

État de mal épileptique : Adultes – La dose initiale habituellement recommandée est de 0,05 mg/kg de LORAZÉPAM INJECTABLE USP, jusqu'à un maximum de 4 mg, à administrer par injection intraveineuse lente. Si l'état de mal cesse, aucune autre dose de LORAZÉPAM INJECTABLE USP n'est nécessaire. Après une période d'observation de 10 à 15 minutes, si les crises persistent ou se répètent, on peut administrer une dose intraveineuse supplémentaire de 0,05 mg/kg. Si la deuxième dose n'a pas permis d'arrêter les crises après une autre période d'observation de 10 à 15 minutes, il faut avoir recours à d'autres mesures pour enrayer l'état de mal épileptique. Ne pas administrer plus de 8 mg de LORAZÉPAM INJECTABLE USP au total par période de 12 heures.

Bien qu'il ait été démontré que le lorazépam maîtrise rapidement l'état de mal épileptique, il n'est pas recommandé pour le traitement d'entretien de l'épilepsie. Une fois l'état de mal enrayeré, on doit administrer des agents destinés à prévenir d'autres crises. Dans le traitement de l'état de mal épileptique attribuable à des troubles métaboliques réversibles aigus (hypoglycémie, hypocalcémie, hyponatrémie, etc.), il faut immédiatement corriger l'anomalie en question.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées ou affaiblies, il faut réduire la dose initiale d'environ 50 % et ajuster la posologie en fonction des besoins et de la tolérance du patient. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets des benzodiazépines ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)). L'utilisation prolongée de LORAZÉPAM INJECTABLE USP doit être évitée chez les personnes âgées. Une intensification de la surveillance est recommandée ([voir 7.1.4 Personnes âgées](#)).

4.4 Administration

Une extrême prudence s'impose lors de l'administration de LORAZÉPAM INJECTABLE USP aux personnes âgées ou très malades et à celles ayant un faible volume pulmonaire résiduel, car il existe un risque d'hypoventilation ou d'arrêt cardiaque hypoxique. On doit disposer d'appareils de réanimation et d'assistance ventilatoire.

LORAZÉPAM INJECTABLE USP peut être utilisé avec du sulfate d'atropine, des analgésiques narcotiques et d'autres analgésiques pour la voie parentérale, des anesthésiques et des myorelaxants d'usage courant. L'emploi de scopolamine avec LORAZÉPAM INJECTABLE USP n'est pas recommandé, cette

association étant liée à une fréquence accrue de réactions indésirables (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Directives pour l'injection intramusculaire : L'injection intramusculaire de LORAZÉPAM INJECTABLE USP non dilué doit se faire en profondeur dans le tissu musculaire.

Directives pour l'injection intraveineuse :

- Immédiatement avant l'administration intraveineuse, il faut diluer LORAZÉPAM INJECTABLE USP avec une quantité égale de solution compatible.
- LORAZÉPAM INJECTABLE USP peut être dilué avec les solutions suivantes :
 - chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP
 - dextrose pour injection à 5 %, USP
- Étapes :
 1. Avant leur administration, les préparations pour la voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel en vue de détecter la présence de particules ou un changement de couleur. Ne pas utiliser toute solution contenant un précipité ou ayant changé de couleur.
 2. Aspirer la quantité voulue de LORAZÉPAM INJECTABLE USP dans la seringue puis aspirer lentement le volume de diluant nécessaire.
 3. Tirer légèrement le piston pour procurer un espace supplémentaire pour le mélange. Bien mélanger immédiatement le contenu en renversant doucement la seringue plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.
 4. Le contenu doit être mélangé doucement. NE PAS agiter vigoureusement pour éviter la formation de bulles d'air dans la solution.
 5. Lorsqu'il est bien dilué, on peut injecter directement le médicament dans une veine ou dans la tubulure de perfusion.
 6. Administrer l'injection intraveineuse lentement en aspirant plusieurs fois. La vitesse d'injection ne doit pas dépasser 2 mg/min.
 7. Prendre soin d'éviter toute injection intra-artérielle et tout épanchement périvasculaire.
- REMARQUES IMPORTANTES :
 - Il faut disposer des appareils nécessaires pour maintenir la perméabilité des voies respiratoires et assister la respiration et la ventilation, car une obstruction partielle des voies respiratoires peut survenir chez les patients en état de sédation profonde.
 - LORAZÉPAM INJECTABLE USP administré seul, par voie intraveineuse, à une dose supérieure à la dose recommandée, ou à la dose recommandée, mais en même temps que d'autres médicaments employés pendant l'anesthésie, peut produire une sédation profonde.

4.5 Dose omise

Les patients qui sautent une dose doivent communiquer avec leur professionnel de la santé pour obtenir des directives.

5 SURDOSAGE

D'après l'expérience acquise après la commercialisation, le surdosage est survenu principalement lors de l'usage du lorazépam en association avec de l'alcool ou d'autres médicaments.

Symptômes :

- Surdosage léger : somnolence, confusion mentale et léthargie;
- Surdosage grave : ataxie, hypotonie, hypotension, hypnose, coma de stade I à III et, très rarement, décès.
- La sévérité des symptômes peut varier et, à ceux mentionnés plus haut, s'ajoutent dysarthrie, réactions paradoxales, dépression du SNC, dépression respiratoire et dépression cardiovasculaire.

Traitement : Dans le cas d'une surdose orale, si le patient n'a pas vomi spontanément et s'il est encore tout à fait conscient, on peut provoquer le vomissement à l'aide de 20 à 30 mL de sirop d'ipéca (lorsqu'il y a risque d'aspiration, le déclenchement des vomissements n'est pas recommandé).

Appliquer ensuite un traitement de soutien selon les besoins.

- Surveiller soigneusement les signes vitaux et l'équilibre hydrique.
- Maintenir la perméabilité des voies respiratoires et assister la respiration au besoin.
- Si les reins fonctionnent normalement, une diurèse forcée au moyen de liquides et d'électrolytes intraveineux peut accélérer l'élimination des benzodiazépines de l'organisme. Le recours aux diurétiques osmotiques, tel le mannitol, peut aussi être utile comme mesure d'appoint.
- Dans des situations plus critiques, la dialyse rénale et l'exsanguinotransfusion peuvent être indiquées. Des articles publiés indiquent que la perfusion de 0,5 à 4 mg de physostigmine, à un débit de 1 mg/min, peut faire régresser les symptômes et les signes de surdosage anticholinergique central (confusion, troubles de mémoire, troubles visuels, hallucinations, délire); il faut cependant évaluer les risques liés à l'utilisation de physostigmine (c.-à-d. le déclenchement de crises épileptiques) par rapport à ses avantages cliniques éventuels.
- Chez les patients hospitalisés, on peut utiliser le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, comme complément, mais non comme remplacement, du traitement adéquat d'un surdosage de benzodiazépines. Le médecin doit connaître le risque de crise convulsive associé à l'usage concomitant du flumazénil, en particulier chez les patients traités depuis longtemps par des benzodiazépines et lors d'un surdosage d'antidépresseurs cycliques.

Le lorazépam est peu dialysable. Le glucuronide de lorazépam, le métabolite inactif, peut être très dialysable.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse Intramusculaire	Solution, 4 mg/mL	alcool benzylique (comme agent de conservation), polyéthylène glycol et propylène glycol

Chaque mL de solution stérile contient : 4 mg de lorazépam, 0,02 mL (2 % v/v) d'alcool benzylique comme agent de conservation, 0,180 mL (18 % v/v) de polyéthylène glycol et 0,8 mL (80 % v/v) de propylène glycol.

LORAZÉPAM INJECTABLE USP se présente en fioles de verre multidoses de 1 mL, offertes en boîtes de 10.

Les bouchons ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Utilisation concomitante d'opioïdes : L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris LORAZÉPAM INJECTABLE USP, et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès. Compte tenu de ces risques, il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#); et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses graves](#)).

Des études d'observation ont montré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité iatrogène, comparativement aux analgésiques opioïdes en monothérapie. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lorsque d'autres dépresseurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des benzodiazépines.

S'il est décidé de prescrire LORAZÉPAM INJECTABLE USP avec un opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits aux doses efficaces les plus faibles pour une période minimale. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de LORAZÉPAM INJECTABLE USP doit être plus faible que la dose indiquée, et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà LORAZÉPAM INJECTABLE USP, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus faible et doit être augmentée selon la réponse clinique. Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation ([voir 5 SURDOSAGE](#)).

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à l'utilisation de LORAZÉPAM INJECTABLE USP avec des opioïdes.

Il faut également prévenir les patients de ne pas conduire un véhicule ni actionner de la machinerie lourde en cas d'utilisation concomitante d'opioïdes.

Dépendance et tolérance

L'utilisation de benzodiazépines, y compris LORAZÉPAM INJECTABLE USP, peut donner lieu à un emploi abusif, à un emploi détourné, à une dépendance, à une dépendance physique (y compris la tolérance)

et à des réactions de sevrage. L'emploi abusif et l'emploi détourné peuvent se solder par une surdose ou la mort, surtout lorsque les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, comme les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites. Les benzodiazépines peuvent faire l'objet d'un emploi détourné.

Le risque de dépendance augmente avec l'intensité de la dose et la durée du traitement, mais ce risque est également présent lors d'une brève utilisation aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de trouble d'utilisation de substance (y compris l'alcool).

- Discuter avec le patient des risques que comporte le traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP et envisager le recours à d'autres options thérapeutiques (y compris des options non médicamenteuses).
- Avant de prescrire LORAZÉPAM INJECTABLE USP, évaluer soigneusement le risque d'emploi abusif, d'emploi détourné et de dépendance de chaque patient, en tenant compte de la maladie de celui-ci et de l'emploi concomitant d'autres médicaments. LORAZÉPAM INJECTABLE USP ne devrait être administré à des personnes enclines au trouble d'utilisation de substance qu'en cas de nécessité médicale absolue, avec une extrême prudence et sous étroite surveillance.
- LORAZÉPAM INJECTABLE USP doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève période possible.
- Il faut surveiller tous les patients prenant des benzodiazépines afin de déceler les signes et les symptômes d'emploi abusif ou détourné. Si un trouble d'utilisation de substance est soupçonné, évaluer le patient et l'adresser à une ressource pour le traitement du trouble, s'il y a lieu.

Sevrage : L'arrêt brusque d'un traitement par les benzodiazépines, y compris LORAZÉPAM INJECTABLE USP, ou la réduction rapide de la dose de ces médicaments peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage d'intensité légère à sévère, voire menaçant le pronostic vital. Parmi les autres facteurs qui peuvent précipiter les manifestations du sevrage, on compte le passage d'une benzodiazépine à longue durée d'action à une benzodiazépine à courte durée d'action, la diminution de la concentration sanguine de la benzodiazépine ou l'administration d'un antagoniste. Le risque de sevrage croît avec la dose et/ou la durée de l'utilisation, mais ce risque est également présent lors d'une brève utilisation aux doses thérapeutiques recommandées. Les signes et les symptômes du sevrage peuvent apparaître en l'espace de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du traitement et malgré une réduction progressive de la dose. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Étant donné qu'ils ressemblent souvent aux symptômes qui ont motivé le traitement, ils peuvent être confondus avec une rechute.

Parmi les signes et symptômes de sevrage sévères ou menaçant le pronostic vital, on compte les suivants : catatonie, *delirium tremens*, dépression, effets dissociatifs (p. ex., hallucinations), manie, psychose, crises convulsives (dont l'état épileptique), idées et comportements suicidaires.

Figurent aussi parmi les signes et les symptômes de sevrage les crampes abdominales et musculaires, l'atteinte cognitive, la diarrhée, la dysphorie, l'anxiété extrême ou les crises de panique, les céphalées, l'hypersensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques,

l'insomnie, l'irritabilité, la douleur ou la raideur musculaires, la paresthésie, l'agitation, la transpiration, la tension, les tremblements et les vomissements. Une anxiété de rebond ou une insomnie de rebond peuvent aussi survenir.

- Même si le traitement a été de courte durée, il faut éviter d'y mettre fin brusquement et procéder plutôt par réduction graduelle de la posologie sous étroite surveillance.
- La diminution de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut accorder une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient éprouve des signes et des symptômes de sevrage, il y a lieu d'envisager le report de la diminution graduelle de la dose ou de remonter la dose de benzodiazépine au palier précédent avant de procéder à la réduction progressive de la dose.
- Il faut informer les patients des risques liés à l'arrêt brusque du traitement, à la diminution rapide de la dose ou au changement de médicament.
- Il faut faire comprendre au patient l'importance de consulter son professionnel de la santé pour mettre fin au traitement sans danger.
- Les patients qui éprouvent des signes et des symptômes de sevrage doivent obtenir des soins médicaux immédiatement ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Dépendance et emploi abusif ou détourné, Sevrage; et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

Les autres symptômes signalés après l'arrêt des benzodiazépines comprennent : confusion, phénomène de rebond, étourdissements, déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement ou picotement des extrémités, changements perceptifs, nausées, perte d'appétit, convulsions, agitation, palpitations, tachycardie, vertige, hyperréflexie, perte de la mémoire à court terme et hyperthermie.

Les convulsions peuvent être plus fréquentes chez les patients atteints de troubles convulsifs préexistants et chez ceux qui prennent d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif, comme les antidépresseurs.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des cas de sédation excessive ont été observés avec le lorazépam administré à des doses thérapeutiques normales. Par conséquent, les patients prenant LORAZÉPAM INJECTABLE USP doivent faire preuve de prudence dans les occupations exigeant de la vigilance et une bonne coordination motrice, comme l'utilisation de machines dangereuses ou la conduite de véhicules motorisés.

Comme pour d'autres médicaments agissant de manière semblable sur le SNC, les patients traités par LORAZÉPAM INJECTABLE USP doivent s'abstenir, pendant 24 à 48 heures, de faire fonctionner des machines, d'effectuer des tâches dangereuses ou de conduire des véhicules automobiles. La diminution des capacités peut persister plus longtemps à cause de l'âge avancé, de l'emploi concomitant d'autres médicaments, de stress chirurgical ou de l'état général du patient.

Chutes et fractures

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des personnes traitées par une benzodiazépine en raison des effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque est plus élevé chez les patients qui prennent en concomitance des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées), les personnes âgées et les patients affaiblis.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Insuffisance hépatique : Puisque le foie est le lieu le plus probable de conjugaison du lorazépam, les précautions habituelles s'imposent quand LORAZÉPAM INJECTABLE USP est prescrit à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée; il faut alors prendre soin d'adapter graduellement la posologie. Les patients devant suivre un traitement prolongé par LORAZÉPAM INJECTABLE USP doivent faire périodiquement l'objet d'héмограмmes et d'épreuves de la fonction hépatique.

Lorsque LORAZÉPAM INJECTABLE USP est utilisé chez des patients présentant une maladie hépatique légère ou modérée, il faut envisager la dose efficace la plus faible, car l'effet médicamenteux peut être prolongé.

En présence d'insuffisance hépatique sévère, il faut ajuster soigneusement la posologie d'après la réaction du patient. Des doses plus faibles peuvent suffire chez ces sujets.

Comme c'est le cas avec toutes les benzodiazépines, l'emploi de LORAZÉPAM INJECTABLE USP peut aggraver l'encéphalopathie hépatique; il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre LORAZÉPAM INJECTABLE USP en présence d'insuffisance ou d'encéphalopathie hépatiques sévères.

Système immunitaire

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères ont été signalées avec l'emploi de benzodiazépines : On a signalé des cas d'œdème de Quincke touchant la langue, la glotte ou le larynx après la prise de la première dose ou de doses subséquentes de benzodiazépines. Certains patients ont aussi présenté de la dyspnée, une constriction de la gorge ou des nausées et des vomissements. Certains patients ont dû être admis au service des urgences pour recevoir un traitement médical. L'œdème de Quincke atteignant la langue, la glotte ou le larynx peut entraîner une obstruction des voies respiratoires et la mort. On ne devrait pas tenter d'administrer de nouveau une benzodiazépine à un patient qui a présenté un œdème de Quincke après un traitement avec ce type de médicament.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Lors de l'administration prolongée de LORAZÉPAM INJECTABLE USP, il est recommandé de procéder périodiquement à des numérations globulaires et à des contrôles de la fonction hépatique ([voir 4.1 Considérations posologiques, Maladie rénale ou hépatique](#)).

Système nerveux

Comme LORAZÉPAM INJECTABLE USP a un effet dépressur sur le SNC, il faut prévenir les patients traités par ce médicament de ne pas prendre simultanément d'autres médicaments dépressur du SNC.

Comportements somnambuliqes complexes : Des comportements somnambuliqes complexes, comme la « conduite automatique » (c.-à-d. le fait de conduire un véhicule sans être tout à fait conscient après l'ingestion d'un hypnotique sédatif, avec amnésie post-événementielle), ont été observés chez des patients qui avaient pris du lorazépam injectable. D'autres comportements potentiellement dangereux ont été signalés chez des patients qui avaient pris un hypnotique sédatif et qui, sans être tout à fait conscients, se sont levés du lit pour se préparer et manger de la nourriture, faire des appels téléphoniques, sortir de la maison, etc. Comme dans les cas de « conduite automatique », les patients ne se souviennent généralement pas de ces événements. L'emploi concomitant d'alcool ou d'autres dépressur du SNC et de LORAZÉPAM INJECTABLE USP semble

accroître le risque de tels comportements, tout comme l'utilisation de LORAZÉPAM INJECTABLE USP à des doses supérieures à la dose maximale recommandée. LORAZÉPAM INJECTABLE USP ne doit pas être pris avec de l'alcool. Il faut faire preuve de prudence lors de l'emploi concomitant avec d'autres déprimeurs du SNC. Étant donné le risque encouru par le patient et par la collectivité, il faut envisager sérieusement de mettre fin au traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP chez les patients qui signalent de tels comportements somnambuliques complexes.

Encéphalopathie : Comme c'est le cas avec toutes les benzodiazépines, l'emploi de LORAZÉPAM INJECTABLE USP peut aggraver l'encéphalopathie hépatique; il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre LORAZÉPAM INJECTABLE USP en présence d'insuffisance ou d'encéphalopathie hépatiques sévères.

Troubles de mémoire : Une amnésie antérograde, possiblement associée à des comportements inappropriés, peut survenir à la suite de l'administration de doses thérapeutiques de benzodiazépines. L'amnésie antérograde est une manifestation proportionnelle à la dose à laquelle les patients âgés sont particulièrement exposés.

Mal épileptique : L'administration de LORAZÉPAM INJECTABLE USP aux patients en état de mal épileptique exige une grande prudence, surtout lorsque les patients sont gravement malades ou prennent d'autres médicaments déprimeurs du SNC. La possibilité d'un arrêt respiratoire ou d'une obstruction partielle des voies respiratoires est à envisager. Il faut disposer d'appareils de réanimation adéquats.

Fonctions mentale et psychique

L'utilisation de LORAZÉPAM INJECTABLE USP n'est pas recommandée en présence de névrose dépressive ou de réactions psychotiques.

Confusion : Les benzodiazépines altèrent l'efficacité des fonctions mentales, notamment la concentration, l'attention et la vigilance. Le risque de confusion est plus important chez les personnes âgées et les personnes présentant une atteinte cérébrale.

Dépression : La prudence est de mise lorsque LORAZÉPAM INJECTABLE USP est prescrit à des patients présentant des signes ou des symptômes de dépression qui pourraient être accentués par des hypnotiques. Le risque de comportements d'autodestruction (p. ex., surdosage intentionnel) est élevé chez les patients atteints de dépression et, par conséquent, il ne faut mettre à la disposition de ces personnes que la plus petite quantité de médicament possible à la fois.

Troubles mentaux et émotionnels : LORAZÉPAM INJECTABLE USP n'est pas recommandé dans le traitement de patients psychotiques ou déprimés. La prudence est de mise lorsque LORAZÉPAM INJECTABLE USP est prescrit à des patients présentant des signes ou des symptômes de dépression qui pourraient être accentués par les benzodiazépines. Le risque de comportements d'autodestruction est élevé chez les patients atteints de dépression. En présence de signes de dépression imminente, employer les précautions habituelles pour le traitement des états anxieux; des tendances suicidaires peuvent se manifester et des mesures de protection pourraient être nécessaires.

Réactions paradoxales : Des réactions paradoxales ont été signalées avec l'emploi de benzodiazépines. Certains des changements pourraient être caractérisés par une désinhibition, notamment une agressivité ou une extraversion qui semblent excessives, semblable à celle provoquée par l'alcool et d'autres déprimeurs du SNC (p. ex., sédatifs et hypnotiques). Il faut être particulièrement prudent avec

les patients ayant des antécédents de comportements violents ou de réactions inhabituelles aux sédatifs, y compris l'alcool et les benzodiazépines. Les comportements psychotiques inhabituels associés aux benzodiazépines comprennent les comportements étranges, les hallucinations et la dépersonnalisation. Des comportements anormaux associés à l'emploi des benzodiazépines ont été signalés dans des cas de traitement prolongé et/ou à fortes doses, mais ils peuvent aussi survenir lors des phases aiguës, d'entretien ou de sevrage du traitement.

On peut rarement déterminer avec certitude si un cas donné de comportement anormal parmi ceux énumérés ci-dessus a été causé par le médicament, s'il est d'origine spontanée ou s'il est le résultat d'un trouble psychiatrique sous-jacent. Néanmoins, l'apparition de tout nouveau signe ou symptôme comportemental préoccupant exige une évaluation immédiate et minutieuse. Ces réactions peuvent être la conséquence du soulagement des symptômes d'anxiété et doivent être surveillées, en particulier au début du traitement.

Puisque ce type de médication peut provoquer de l'excitation et d'autres réactions paradoxales chez les sujets psychotiques, il faut veiller à ne pas l'administrer à des patients ambulatoires soupçonnés d'avoir des tendances psychotiques.

Comme tout autre médicament anxiolytique et sédatif, LORAZÉPAM INJECTABLE USP ne doit pas être administré à des patients dont l'anxiété n'a pas un caractère pathologique. Ces médicaments ne sont pas efficaces non plus chez les patients atteints de troubles du caractère et de la personnalité ou de névrose obsessionnelle-compulsive.

Avec l'utilisation de LORAZÉPAM INJECTABLE USP, il faut tenir compte de la présence possible de tendances suicidaires et de la nécessité éventuelle de mesures de protection.

Une dépression préexistante peut émerger ou s'aggraver pendant un traitement par des benzodiazépines, y compris le lorazépam. L'emploi de benzodiazépines peut mettre au jour des tendances suicidaires chez les personnes déprimées et devrait toujours être accompagné d'un traitement antidépresseur adéquat.

Les enfants et les personnes âgées peuvent être plus sujets aux réactions paradoxales. En présence de ce type de réactions, il faut interrompre l'administration du médicament.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Puisque l'élimination du lorazépam conjugué (glucuronide) est une fonction rénale, les précautions habituelles s'imposent quand LORAZÉPAM INJECTABLE USP est prescrit à des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée; il faut alors prendre soin d'adapter graduellement la posologie. Les patients devant suivre un traitement prolongé par LORAZÉPAM INJECTABLE USP doivent faire périodiquement l'objet d'hémogrammes.

Lorsque LORAZÉPAM INJECTABLE USP est utilisé chez des patients présentant une maladie rénale légère ou modérée, il faut envisager la dose efficace la plus faible, car l'effet médicamenteux peut être prolongé.

Le risque d'effets toxiques du propylèneglycol (tels qu'acidose lactique, hyperosmolalité, hypotension) et du polyéthylèneglycol (tels que nécrose tubulaire aiguë) pendant l'administration du

lorazépam injectable est plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Le lorazépam administré par voie intraveineuse a fait l'objet d'étude chez les rats et les lapins pour en déterminer les répercussions éventuelles sur la reproduction et le développement des fœtus. Le lorazépam injectable a été associé dans une certaine mesure au nombre de résorptions, à la taille des portées et aux poids chez les deux espèces, mais ces effets n'étaient ni constants ni reliés à la dose (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

- **Risque tératogène**

Effets tératogènes : On ne doit pas administrer LORAZÉPAM INJECTABLE USP pendant la grossesse. Les résultats de plusieurs études semblent indiquer qu'il existe un risque accru de malformations congénitales associé à l'utilisation des benzodiazépines au cours de la grossesse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Effets non tératogènes : Des symptômes de retrait ont été observés chez les nouveau-nés de mères ayant ingéré des benzodiazépines pendant plusieurs semaines ou plus précédant l'accouchement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Appareil respiratoire

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre LORAZÉPAM INJECTABLE USP en présence d'une altération de la fonction respiratoire (p. ex., maladie pulmonaire obstructive chronique, syndrome d'apnée du sommeil). L'administration de benzodiazépines, y compris LORAZÉPAM INJECTABLE USP, peut entraîner une dépression respiratoire susceptible d'être fatale.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne doit pas administrer LORAZÉPAM INJECTABLE USP pendant la grossesse.

Les résultats de plusieurs études semblent indiquer qu'il existe un risque accru de malformations congénitales associé à l'utilisation de benzodiazépines au cours de la grossesse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Des symptômes de retrait ont été observés chez les nouveau-nés de mères ayant ingéré des benzodiazépines pendant plusieurs semaines ou plus précédant l'accouchement. On a également noté les symptômes suivants chez les nouveau-nés de mères ayant reçu des benzodiazépines au cours du dernier trimestre de la grossesse ou à l'accouchement : hypoactivité, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire, apnée, troubles de l'alimentation et altération de la réaction métabolique au stress causé par le froid.

Étant donné que LORAZÉPAM INJECTABLE USP est aussi un dérivé de la benzodiazépine, son administration est rarement justifiée chez la femme apte à procréer. Toutefois, si le médicament est

prescrit à une femme susceptible de concevoir, il faut l'aviser de communiquer avec son médecin afin d'interrompre le traitement si elle pense être enceinte ou a l'intention de le devenir.

Chez les femmes, les taux de lorazépam ou de son glucuronide décelés dans le sang du cordon ombilical indiquent le passage du lorazépam ou de son glucuronide dans le placenta.

LORAZÉPAM INJECTABLE USP ne doit pas être employé pendant la grossesse. On ne dispose pas de données suffisantes concernant l'innocuité du lorazépam administré par voie parentérale en obstétrique, y compris dans les cas de césariennes. Un tel usage n'est donc pas recommandé.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Le lorazépam a été décelé dans le lait humain; on ne doit donc pas l'administrer à la femme qui allaite, à moins que les bienfaits prévus pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

Des cas de sédation et d'incapacité de téter sont survenus chez les nouveau-nés de mères qui allaitent et prennent des benzodiazépines. On doit surveiller la manifestation d'effets pharmacologiques (dont la sédation et l'irritabilité) chez les nourrissons de mères qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Des réactions paradoxales ont été signalées à l'occasion pendant un traitement par des benzodiazépines (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions mentale et psychique](#); et [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). Ce type de réactions est plus susceptible de survenir chez les enfants et les personnes âgées. Si elles se manifestent, il faut interrompre l'emploi du médicament.

Les enfants peuvent être hypersensibles à l'alcool benzylique, au polyéthylèneglycol et au propylèneglycol qui entrent dans la composition de LORAZÉPAM INJECTABLE USP (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le « syndrome du halètement » (en anglais, *gaspings syndrome*), qui se caractérise par une dépression du SNC, une acidose métabolique, une respiration haletante et des taux élevés d'alcool benzylique et de ses métabolites dans le sang et les urines, a été associé, chez les nouveau-nés, à l'administration de solutions intraveineuses contenant de l'alcool benzylique à titre d'agent de conservation. D'autres symptômes possibles sont : détérioration neurologique graduelle, convulsions, hémorragie intracrânienne, anomalies hématologiques, rupture d'épiderme, insuffisance hépatique et rénale, hypotension, bradycardie et collapsus cardiovasculaire. Des effets toxiques sur le SNC ont aussi été associés au propylèneglycol, notamment : convulsions, hémorragie intraventriculaire, insensibilité, tachypnée, tachycardie et diaphorèse. Bien que les doses thérapeutiques de LORAZÉPAM INJECTABLE USP ne contiennent que de très petites quantités de ces substances, les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance ainsi que les enfants qui reçoivent de fortes doses peuvent être plus sujets à leurs effets indésirables.

7.1.4 Personnes âgées

Les personnes âgées ou affaiblies et celles qui présentent un syndrome cérébral organique sont sujettes à la dépression du SNC même lorsque les benzodiazépines sont prescrites à de faibles doses. Par conséquent, il faut commencer par administrer de très faibles doses et les adapter d'après la réaction du patient, afin d'éviter les risques de sédation excessive ou de troubles neurologiques.

Comme avec tout autre agent de prémédication, une extrême prudence s'impose dans l'administration de LORAZÉPAM INJECTABLE USP aux personnes âgées ou très malades, ainsi qu'à celles ayant un faible volume résiduel pulmonaire, à cause du risque d'apnée ou d'arrêt cardiaque.

Des essais cliniques ont montré que la sédation causée par une injection intraveineuse de lorazépam pourrait être plus profonde et plus prolongée chez les personnes de 50 ans ou plus.

Chez les personnes âgées ou affaiblies, il faut réduire la dose initiale d'environ 50 % et ajuster la posologie en fonction des besoins et de la tolérance du patient.

L'utilisation prolongée de LORAZÉPAM INJECTABLE USP doit être évitée chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, susceptibles d'être plus sensibles aux effets des benzodiazépines. Dans ces populations, le risque d'atteinte cognitive, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisation et d'accidents de véhicule est plus élevé. Une intensification de la surveillance est recommandée chez cette population.

Avec l'administration intraveineuse de lorazépam injectable, la fréquence de sédation excessive a été plus élevée chez les patients de 50 ans ou plus que chez ceux de 50 ans ou moins. Agitation, confusion, dépression, pleurs, sanglots, délire, hallucinations, étourdissements et diplopie ont été signalés. Des cas d'hypertension et d'hypotension sont quelquefois apparus après l'administration de lorazépam injectable.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable signalé le plus souvent est la somnolence, une prolongation des effets dépressifs du médicament sur le SNC. La somnolence excessive est le principal effet secondaire; les fréquences rapportées dépendaient de la posologie, de la voie d'administration, de l'emploi concomitant d'autres dépressifs du SNC et des attentes des chercheurs concernant le degré et la durée de sédation.

De rares cas d'effets toxiques du propylène glycol (tels qu'acidose lactique, hyperosmolalité, hypotension) et du polyéthylène glycol (tels que nécrose tubulaire aiguë) ont été signalés pendant l'administration de lorazépam injectable à des doses supérieures aux doses recommandées. Les symptômes pourraient être plus susceptibles d'apparaître dans les cas d'insuffisance rénale.

Des cas de dépression respiratoire et d'obstruction partielle des voies respiratoires sont survenus après l'administration de lorazépam injectable. Éruption cutanée, nausées et vomissements ont quelquefois été observés chez des patients ayant reçu du lorazépam injectable avec d'autres médicaments, pendant une anesthésie ou une intervention chirurgicale.

Les effets indésirables suivants ont été signalés :

Troubles sanguins et lymphatiques : Agranulocytose, pancytopenie, thrombocytopénie

Troubles endocriniens : Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIHAD)

Troubles gastro-intestinaux : Nausées, constipation

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Fatigue, asthénie, hypothermie, syndrome de sevrage

Effets locaux : Une douleur au point d'injection, une sensation de brûlure et une rougeur dans la même région ont été rapportées après l'administration intramusculaire de lorazépam injectable. Une douleur immédiate après l'injection, ainsi qu'une rougeur après 24 heures d'observation, ont également été signalées après l'administration intraveineuse du lorazépam injectable.

Troubles hépatobiliaires : Ictère

Troubles du système immunitaire : Œdème de Quincke, réactions anaphylactiques, réactions d'hypersensibilité

Épreuves de laboratoire : Modification du poids, abaissement de la tension artérielle, augmentation du taux de bilirubine, hausse des taux de transaminases hépatiques, hausse du taux de phosphatase alcaline

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyponatrémie

Troubles du système nerveux (les effets des benzodiazépines sur le SNC dépendent de la dose, et la dépression du SNC est d'autant plus sévère que les doses sont élevées) : Amnésie antérograde, somnolence, sédation, ataxie, étourdissements, symptômes extrapyramidaux, tremblements, vertige, troubles visuels (dont diplopie et vision trouble), dysarthrie ou troubles de l'élocution, céphalées, convulsions, amnésie, coma, problèmes d'attention ou difficultés de concentration, troubles de l'équilibre, agitation psychomotrice, faiblesse musculaire

Troubles psychiatriques : Confusion, dépression, émergence de la dépression, modification de la libido, impuissance, réduction de l'orgasme, modification de l'appétit, désinhibition, euphorie, idées suicidaires ou tentative de suicide, réactions paradoxales (y compris anxiété, agitation, excitation, hostilité, agressivité, rage, troubles du sommeil ou insomnie, stimulation sexuelle, hallucinations), abus de médicament, dépendance au médicament

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dépression respiratoire, apnée, aggravation de l'apnée du sommeil (l'intensité de la dépression respiratoire attribuable aux benzodiazépines dépend de la dose, la dépression étant d'autant plus sévère que les doses sont élevées), aggravation de la maladie pulmonaire obstructive, et troubles des oreilles, du nez et de la gorge

Troubles cutanés et sous-cutanés : Réactions cutanées allergiques, alopecie

Troubles vasculaires : Hypotension

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Lésions, intoxications et complications liées à une intervention : Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des personnes traitées par une benzodiazépine en raison des effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque augmente chez les personnes qui utilisent en concomitance des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées), les personnes âgées et les patients affaiblis.

Dépendance/sevrage : L'apparition d'une dépendance physique et d'un syndrome de sevrage à la fin du traitement par des benzodiazépines telles que LORAZÉPAM INJECTABLE USP a été observée. Des symptômes sévères et menaçant le pronostic vital ont été signalés ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Dépendance et emploi abusif ou détourné](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de LORAZÉPAM INJECTABLE USP et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès.

- Compte tenu de ces risques, il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates.
- Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire.
- Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

([Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Généralités, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#))

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Lorsque LORAZÉPAM INJECTABLE USP doit être administré en même temps que d'autres médicaments agissant sur le SNC, il faut tenir particulièrement compte des propriétés pharmacologiques de ces agents à cause de la possibilité de potentialisation des effets médicamenteux. Les benzodiazépines, dont LORAZÉPAM INJECTABLE USP, produisent des effets déprimeurs additifs sur le SNC lorsqu'elles sont administrées avec d'autres agents déprimeurs du SNC comme les barbituriques, les antipsychotiques, les hypnotiques et sédatifs, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les analgésiques narcotiques, les antihistaminiques sédatifs, les anticonvulsifs, les anesthésiques et l'alcool.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les patients doivent s'abstenir de consommer de l'alcool pendant la durée du traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP à cause des risques de potentialisation.

Le lorazépam produit un effet dépresseur sur le SNC lorsqu'il est administré avec de l'alcool éthylique, des phénothiazines, des barbituriques, des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) et d'autres antidépresseurs. L'administration concomitante de scopolamine et de lorazépam injectable a fait apparaître une fréquence plus élevée de sédation, d'hallucinations et de comportement irrationnel.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Opioïdes

En raison d'effets dépresseurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris LORAZÉPAM INJECTABLE USP, et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de décès. Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates et administrer les plus petites doses possible des deux médicaments durant la période la plus courte possible. Il faut également surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes de dépression respiratoire et de sédation ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

Lorsque le lorazépam injectable est utilisé par voie intraveineuse à titre de prémédication avant une anesthésie régionale ou locale, la possibilité de somnolence excessive pourrait gêner la coopération du patient pour déterminer les degrés de l'anesthésie. Cette situation est plus susceptible de survenir quand on administre le lorazépam à une dose supérieure à 0,05 mg/kg ou à la dose recommandée, mais avec des analgésiques narcotiques.

Autres médicaments

Des cas d'apnée, de coma, de bradycardie, d'arrêt cardiaque et des décès ont été signalés après l'administration concomitante de lorazépam injectable et d'halopéridol.

L'administration concomitante de clozapine et de LORAZÉPAM INJECTABLE USP peut produire une sédation marquée, une salivation excessive et de l'ataxie.

L'administration concomitante de LORAZÉPAM INJECTABLE USP et de valproate peut augmenter les concentrations plasmatiques et diminuer la clairance du lorazépam. Il faut réduire la posologie du lorazépam d'environ 50 % lors de son administration conjointe avec du valproate.

L'administration concomitante de LORAZÉPAM INJECTABLE USP et de probénécide peut accélérer le début d'action ou prolonger l'effet du lorazépam en raison d'une augmentation de la demi-vie et d'une diminution de la clairance totale. On doit réduire la posologie de LORAZÉPAM INJECTABLE USP d'environ 50 % lors de son administration conjointe avec du probénécide.

L'administration de théophylline ou d'aminophylline peut réduire les effets sédatifs des benzodiazépines, y compris du lorazépam.

L'association de scopolamine et de LORAZÉPAM INJECTABLE USP n'est pas recommandée, l'effet combiné des deux substances pouvant augmenter la fréquence de sédation, d'hallucinations et de comportement irrationnel.

L'emploi de scopolamine avec LORAZÉPAM INJECTABLE USP n'est pas recommandé, cette association étant liée à une fréquence accrue de réactions indésirables.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le lorazépam est une benzodiazépine active qui exerce une action dépressive sur le système nerveux central (SNC). Il possède des propriétés anxiolytiques et sédatives utiles pour le soulagement symptomatique de l'anxiété pathologique des patients atteints de troubles anxieux entraînant une incapacité fonctionnelle considérable. Cependant, LORAZÉPAM INJECTABLE USP n'est pas indiqué dans le traitement de l'anxiété réactionnelle.

Chez les animaux de laboratoire, le lorazépam produit des effets désinhibiteurs, sédatifs, anticonvulsivants, myorelaxants, ataxiques et hypnotiques.

Le lorazépam possède également une action anticonvulsivante.

On a signalé des cas d'amnésie antérograde, soit une absence de mémoire des événements survenus pendant l'effet du médicament, qui semble être en fonction de la dose.

10.2 Pharmacodynamie

Des essais du lorazépam chez les rats ont mis en évidence une diminution de la réaction d'évitement du tapis roulant sans toutefois modifier la réaction de fuite, une augmentation des réactions durant le schéma des décharges électriques dans le test du conflit, une augmentation des réactions inappropriées dans un test de discrimination et une diminution du conditionnement suppressif lorsque le lorazépam était administré avant le test de peur conditionnée, alors que le conditionnement suppressif augmentait lorsque le lorazépam était administré avant de repasser le test. Ces effets ont été observés à des doses de 0,05 à 20 mg/kg administrées par voie intrapéritonéale. Dans certains de ces tests, on a aussi utilisé du diazépam et obtenu des résultats similaires avec environ 2 à 5 fois la dose de lorazépam.

Le lorazépam a été la plus puissante des benzodiazépines testées pour entraver l'apprentissage dépendant de l'état chez des rats entraînés et affamés que l'on récompensait avec du lait sucré et qui étaient conditionnés aux réactions simples de peur par des décharges électriques légères. On a atteint une inhibition de 70 à 75 % de la peur conditionnée avec des doses intrapéritonéales de 0,9 mg/kg de

lorazépam le jour d'entraînement, tandis qu'il a fallu 2,7 mg/kg de diazépam et 5 mg/kg de chlordiazépoxyde ou d'oxazépam pour obtenir des résultats similaires. Conformément aux interprétations relatives à l'apprentissage dépendant de l'état, une deuxième injection de lorazépam administrée aux rats juste avant le test de rétention de la peur a complètement rétabli la réaction de conditionnement suppressif.

Des injections intrapéritonéales quotidiennes de lorazépam, de diazépam, d'oxazépam, de chlordiazépoxyde, de scopolamine ou d'amobarbital, après avoir d'abord nui au comportement alimentaire, l'ont ensuite favorisé. À la suite du conditionnement des animaux à la peur, tous les médicaments, sauf la scopolamine, ont augmenté le conditionnement suppressif dans le test de rétention. À la lumière de ces essais à doses répétées, qui permettent le développement d'une tolérance des effets déprimeurs secondaires, il est peu probable que les benzodiazépines ou l'amobarbital augmentent la rétention du conditionnement suppressif par un effet déprimeur secondaire.

Chez les rats conditionnés à la peur par des décharges électriques de différentes intensités, le lorazépam a davantage augmenté les temps de latence pour les boires dans le test de rétention chez les rats ayant subi des chocs de haute intensité que chez ceux ayant reçu des chocs d'intensité moyenne ou faible.

Chez les souris, le lorazépam a empêché les convulsions provoquées par le pentylènetétrazol à de faibles doses (DE50, 0,07 mg/kg par voie orale), tandis que des doses beaucoup plus fortes (0,5 à 5,0 mg/kg par voie orale) ont été nécessaires pour élever le seuil de convulsion provoquée par électrochocs. Le lorazépam administré par voie orale, intrapéritonéale et intraveineuse s'est révélé plus puissant que le diazépam pour neutraliser les convulsions provoquées par le pentylènetétrazol. Le lorazépam a aussi inhibé la stimulation causée par la morphine. La DE50 du lorazépam et du clonazépam pour neutraliser les convulsions était inférieure à 1 mg/kg lorsque ces médicaments étaient administrés par voie intraveineuse ou orale une minute seulement avant l'exposition au pentylènetétrazol.

Des observations faites sur des singes ont clairement mis en évidence l'action sédatrice du lorazépam. Des doses relativement élevées de lorazépam ont d'abord provoqué une brève dépression suivie de longues périodes de sédation évidente. À la suite de l'administration du lorazépam, le comportement des chats et des souris a corroboré ces résultats. Chez les souris, le lorazépam s'est révélé être un sédatif plus puissant que le diazépam ou le flurazépam.

Le pouvoir anxiolytique du lorazépam a été confirmé par sa capacité d'empêcher la bagarre provoquée par choc appliqué aux pattes des souris, ainsi que par les réactions des rats et des singes-écureuils dans une série de tests du conflit considérés comme étant des prédicteurs particuliers de l'action anxiolytique.

Les effets déprimeurs généraux de doses répétées de lorazépam chez les rats ont diminué rapidement tandis que son action anticonfliktuelle a persisté; ces résultats semblent indiquer que, tandis que les effets anxiolytiques du lorazépam sont durables, toute perturbation du comportement est passagère.

Des doses intraveineuses de 5 à 50 mg/kg ont causé, chez les singes rhésus, une ataxie et une dépression évidente du SNC durant plus de cinq heures à la dose la plus élevée. La suppression du réflexe linguomandibulaire a été démontrée chez des chats anesthésiés, ce qui semble indiquer un effet myorelaxant central du lorazépam chez ces espèces. Cependant, de plus fortes doses que celles du diazépam ont été nécessaires pour produire une inhibition réflexe significative.

En utilisant la suppression des réflexes linguomandibulaires chez les chats pour mesurer la myorelaxation d'origine centrale, on a démontré que des doses intraveineuses de 0,25 à 2 mg/kg de lorazépam étaient actives de façon proportionnelle à la dose, et le fait que le réflexe rotulien n'ait pas été supprimé indique

un effet préférentiel sur les voies polysynaptiques.

Des études sur l'appareil circulatoire d'animaux anesthésiés ont démontré que le lorazépam, administré à une dose de 0,1 mg/kg par injection intrapéritonéale, a peu d'effet sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque. Une deuxième injection de 0,9 mg/kg une heure plus tard a causé une dépression des paramètres cardiovasculaires de chats et de chiens anesthésiés. Des doses supérieures à 0,9 mg/kg ont entraîné une baisse moyenne d'environ 40 % de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Les électrocardiogrammes pris vers la fin de l'étude d'une durée de 33 à 34 jours durant lesquels des chiens beagle recevaient des injections intramusculaires quotidiennes de lorazépam n'ont indiqué que des hausses légères de la fréquence cardiaque chez les témoins recevant le véhicule comme chez les animaux traités par le médicament.

10.3 Pharmacocinétique

La demi-vie plasmatique du lorazépam est de 12 à 15 heures, celle du glucuronide étant de 16 à 20 heures.

Absorption

Le lorazépam est rapidement absorbé après l'administration orale, les concentrations plasmatiques moyennes maximales du lorazépam à l'état libre étant atteintes après 2 heures (entre 1 et 6 heures). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en quelques minutes après l'administration intraveineuse, alors qu'il faut attendre de 60 à 90 minutes après l'administration intramusculaire et 60 minutes après l'administration sublinguale. Par voie intramusculaire, la demi-vie d'absorption du lorazépam varie de 12 à 19 minutes, alors que, par voie orale, il faut attendre de 15 à 17 minutes de plus. La biodisponibilité s'est révélée identique par toutes les voies d'administration.

Le lorazépam se transforme rapidement en un glucuronide n'ayant pas d'activité psychopharmacologique démontrable et il est excrété principalement dans les urines. De très faibles quantités d'autres métabolites et de leurs conjugués ont été isolées des urines et du plasma.

Distribution

À l'exception des organes d'absorption et d'excrétion, la distribution tissulaire du lorazépam marqué au ¹⁴C chez les rats était presque uniforme.

Métabolisme

On a effectué des études sur le métabolisme des souris, des rats, des chats, des chiens et des porcs miniatures en ce qui concerne l'absorption, l'excrétion, la distribution tissulaire et la biotransformation du lorazépam. On a utilisé du médicament marqué au ¹⁴C et non marqué. Le résultat le plus important a été la conjugaison du lorazépam avec l'acide glucuronique dans toutes les espèces étudiées. Le lorazépam glucuroconjugué, essentiellement inactif comme anxiolytique, constituait une grande partie des produits d'excrétion urinaire reliés au médicament dans toutes les espèces, sauf dans le cas du rat chez lequel a eu lieu une plus grande biotransformation, en plus de la formation de glucuronide.

Élimination

Le médicament est excrété en majeure partie (88 %) dans les urines, dont 75 % sous forme de glucuronide. Aux concentrations pertinentes en clinique, environ 85 % du lorazépam se lie aux protéines plasmatiques.

Les concentrations maximales de lorazépam stable dans le sang entier et le plasma des rats ont été atteintes entre une demi-heure et une heure après l'administration du médicament par voie orale, et ces concentrations ont diminué jusqu'à de faibles taux en l'espace de 24 heures. Chez les chiens et les porcs miniatures, les concentrations de lorazépam administré par voie orale ont atteint leur maximum puis ont diminué rapidement, mais elles consistaient principalement en lorazépam glucuroconjugué. Ces faits concordaient avec l'élimination rapide observée chez les chiens ayant reçu du lorazépam par voie intraveineuse; dans ce cas, on n'a décelé aucun médicament libre dans le plasma six heures plus tard, et la demi-vie a été estimée à 1,6 heure. Les reins constituent la principale voie d'excrétion du lorazépam chez le chien et le porc miniature. L'excrétion biliaire a été démontrée chez le rat.

Les différences d'espèces dans les modes d'excrétion urinaire ont été soumises à une analyse qualitative chez la souris, le rat, le chat, le chien et le porc miniature. Le principal produit d'excrétion urinaire était le lorazépam glucuroconjugué. Chez les chiens, le mode de biotransformation du lorazépam a semblé être indépendant de la dose; chez les rats, il a semblé dépendant de la dose et a produit des quantités importantes de plusieurs métabolites au lieu de la prédominance de glucuroconjugué constatée chez d'autres espèces, dont l'être humain. Aucune différence n'a été observée entre les sexes dans les modes d'excrétion urinaire des espèces étudiées. Le pic d'excrétion urinaire a été observé après 2 à 6 heures et la récupération totale du médicament dans les urines et les matières fécales en l'espace de 48 heures a atteint 100 % chez certaines espèces.

Populations particulières et états pathologiques

Les données pharmacocinétiques sur les populations particulières et les états pathologiques à partir desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. Craint le gel. Ne pas utiliser toute solution contenant un précipité ou ayant changé de couleur. Jeter 28 jours après la première utilisation.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité. Jeter toute portion inutilisée.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

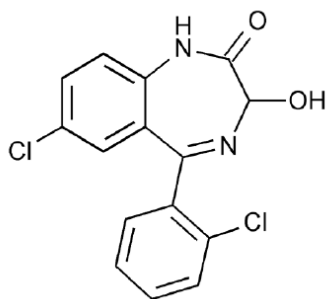
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : lorazépam

Nom chimique : 7-chloro-5-(o-chlorophényl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2 H-1,4-benzodiazépine-2-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, 321,16 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou blanc cassé et inodore. Pratiquement insoluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol à 96 %, légèrement soluble dans le chloroforme, et presque insoluble dans le chlorure de méthylène, le propylène glycol et l'acétate d'éthyle.

Point de fusion : 166-168 °C

pK_a : pK₁ = 13 et pK₂ = 11,5

14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données d'études cliniques à partir desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë : Oral – Les DL₅₀ ont varié de 1850 à 5010 mg/kg chez les souris, à 5000 mg/kg chez les rats et à 2000 mg/kg chez les chiens. Les DL₅₀ intrapéritonéales ont été de 700 mg/kg chez les rats et les souris. Chez les rats et les souris nouveau-nés, les DL₅₀ intragastriques ont été de 200 et de 250 mg/kg respectivement.

Les signes observés durant les essais de toxicité aiguë comprenaient une sédation modérée ou marquée, un essoufflement, la paralysie des membres postérieurs, la perte du réflexe de redressement et des convulsions. Le mode de mortalité constaté était par dépression respiratoire aiguë.

Injectable : La toxicité aiguë du lorazépam chez les souris et les rats adultes a été déterminée comme suit :

Espèce	Voie	DL ₅₀ mg/kg
Souris	i.m.	70
	i.p.	46
	i.v.	24
Rat	i.m.	59
	i.p.	48

Chez des chiens beagle, la DL₅₀ approximative pour le lorazépam intraveineux a été de 50 mg/kg (équivalent à 10 mL/kg). La plus forte dose intramusculaire de lorazépam qui, en raison de son volume, pouvait être administrée à ces chiens était de 25 mg/kg (équivalent à 5 mL/kg). La toxicité du lorazépam injectable chez les trois espèces a semblé être presque entièrement imputable au véhicule utilisé.

Toxicité à long terme : Oral – Dans un certain nombre d'études portant sur des périodes de 4 à 82 semaines, on a administré du lorazépam dans l'alimentation de rats à des doses variant de 14,5 à 400 mg/kg par jour. Dans les études à long terme, on a observé une diminution de la consommation alimentaire et une prise de poids corporel avec l'emploi des plus fortes doses, tandis qu'avec des doses plus faibles le gain pondéral a eu tendance à augmenter par rapport aux témoins. Une sédation et une ataxie transitoires reliées à la dose sont aussi survenues, ainsi que des convulsions, en particulier après le sevrage du médicament. La seule anomalie pathologique constatée à l'examen macroscopique a été une dilatation de l'œsophage observée chez un certain nombre d'animaux à des posologies différentes. Cette anomalie est aussi survenue avec l'emploi du diazépam et on n'en connaît pas encore la signification.

Une augmentation pondérale du foie, des reins, de la thyroïde, des glandes surrénales et des testicules, de même qu'une hypertrophie centrolobulaire du foie, une dégénérescence albumineuse et une perte glycogénique ont été observées chez les animaux traités par le médicament. Aux plus fortes doses, des changements dans le noyau des hépatocytes hypertrophiés sont également survenus. Dans une étude, les follicules colloïdaux de la thyroïde étaient tapissés de grandes cellules et augmentaient proportionnellement à la dose. Les effets sur le bilan biochimique du sang comprenaient des augmentations des protéines plasmatiques et des taux de cholestérol et une diminution des phosphatases alcalines sériques. Ces changements ont été observés la plupart du temps aux doses les plus élevées et ils étaient plus marqués chez les femelles. Trois études sur la voie orale ont été menées chez des chiens durant des périodes variant de 6 à 52 semaines à des doses allant jusqu'à 480 mg/kg par jour. Aux premiers stades des études, les vomissements ont été fréquents. La plupart des chiens traités par le médicament ont manifesté les signes suivants : sédation, ataxie, tremblements, agitation, excitation, appréhension, salivation, essoufflement, vocalisation, faiblesse musculaire et dépression.

Parmi ces signes, seule la sédation a persisté. Une polydipsie a aussi été observée. Il y a eu des augmentations pondérales de la rate, du foie et des testicules et, à la plus forte dose, les taux de phosphatases alcalines sériques et l'hématocrite étaient élevés. Une augmentation des plaquettes et du cholestérol a aussi été observée dans l'étude à long terme.

Injectable : Dans deux études chez des rats adultes, le lorazépam a été administré par voie intraveineuse durant 10 jours ou par voie intramusculaire durant 33 à 37 jours. La consommation alimentaire et la prise de poids corporel ont peu changé.

La plupart des animaux ont été, jusqu'à un certain point, calmés par le sédatif et même ataxiques aux fortes doses. Dans les deux études, il y a eu des différences statistiquement significatives dans les valeurs hématologiques entre les animaux traités et les témoins, mais ces valeurs restaient dans les limites normales. À l'exception peut-être des diminutions de la glycémie dans la deuxième étude, toutes les différences biochimiques dans le sérum étaient minimales et ont été considérées comme étant sans importance sur le plan biologique. Des ophtalmoscopies faites dans les deux études n'ont révélé aucune anomalie oculaire.

Le poids de certains organes chez les animaux traités par le lorazépam différait significativement de ceux des animaux témoins, mais ces variations n'indiquaient aucune évolution caractéristique constante.

Des examens histopathologiques à la fin des deux études ont révélé des réactions tissulaires marquées aux points d'injection chez les rats traités par le lorazépam ou par le véhicule seul. Le seul autre changement pathologique considéré comme imputable au traitement était un degré inhabituel d'hématopoïèse splénique extramédullaire, cet état se limitant principalement aux animaux traités à fortes doses dans la deuxième étude. Il n'était accompagné d'aucun changement de la moelle osseuse ou des tissus lymphoïdes.

Des chiens de race pure beagle ont reçu chaque jour des injections intramusculaires de 2,5, 5,0 ou 10,0 mg/kg de lorazépam durant 33 ou 34 jours. Leur comportement n'a que légèrement changé et seulement de manière occasionnelle; l'appétit et les changements du poids corporel moyen étaient similaires chez les chiens traités et ceux n'ayant pas été traités. Les animaux traités buvaient plus d'eau. Il y a eu des épisodes de vomissements et parfois des selles liquides. Des points d'injection douloureux sont apparus chez les chiens traités et chez les témoins n'ayant reçu que le véhicule. Les électrocardiogrammes passés vers la fin de l'étude ont montré de légères augmentations de la fréquence cardiaque chez les témoins ayant reçu le véhicule et chez les animaux traités par le lorazépam. Les changements de plusieurs paramètres hématologiques chez les chiens traités par le lorazépam et les chiens témoins ont été imputés à la perte sanguine et aux réactions inflammatoires aux points d'injection. Une analyse statistique des valeurs biochimiques moyennes du sang par groupe a fait ressortir plusieurs différences significatives chez les chiens ayant reçu des doses moyennes et élevées de lorazépam et chez ceux n'ayant reçu que le véhicule. À l'exception peut-être des taux élevés de cholestérol, de TGPS et de TGOS, ces différences étaient minimales et ont été jugées sans importance sur le plan biologique. Les taux élevés de TGOS ont été imputés à l'inflammation aux points d'injection. Bien que certains changements aient semblé indiquer une atteinte hépatique, aucune modification histologique de cet organe n'a été découverte. Des réactions inflammatoires marquées aux points d'injection ont été observées chez tous les chiens traités par le lorazépam ou par son véhicule. Une hématopoïèse splénique est survenue à divers degrés parmi les animaux traités et les témoins. On a découvert une hypercellularité de la moelle osseuse chez quatre chiens traités par le lorazépam et deux

animaux témoins ayant reçu le véhicule. Cet effet provenait probablement du stress au point d'injection et de la perte sanguine.

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été effectuées en prévision de l'utilisation du lorazépam en concomitance avec d'autres agents thérapeutiques dans diverses situations cliniques. Le lorazépam a été sans effet sur la DL₅₀ de morphine administrée aux rats. Bien que la phénelzine n'ait pas modifié la DL₅₀ orale du lorazépam chez les souris, l'effet dépresseur du lorazépam ou du diazépam intraveineux a augmenté chez les rats en présence de phénelzine. À l'instar d'autres anxiolytiques-sédatifs, le lorazépam administré par voie orale à des souris a réduit la quantité de thiopental intraveineux nécessaire pour atteindre l'hypnose et l'arrêt respiratoire.

Des doses orales de lorazépam administrées tous les jours durant 59 jours à des chiens beagle n'ont pas modifié l'action anticoagulante de la bishydroxycoumarine. Chez des chats décérébrés, les doses intraveineuses de diazépam ou de lorazépam n'ont changé ni l'intensité ni la durée de l'action de blocage neuromusculaire squelettique de la gallamine et du suxaméthonium.

Chez des singes rhésus, on a évalué par plusieurs voies d'administration le pouvoir du lorazépam (10 mg/kg), du diazépam (5 mg/kg) et du chlordiazépoxyde (20 mg/kg) d'entraîner une pharmacodépendance chez des animaux normaux, des animaux pharmacodépendants du barbital et des animaux sevrés. Comme le chlordiazépoxyde et le diazépam, le lorazépam a supprimé les signes de sevrage du barbital. Dans des études de toxicité à long terme, on a observé des convulsions avec l'emploi de doses élevées, particulièrement à la suite du sevrage de lorazépam.

Le pouvoir d'irritation du lorazépam injectable a été comparé à celui du diazépam chez des souris et des lapins. Bien que les degrés d'irritation produits par l'une et l'autre des substances aient varié selon les voies d'administration, les véhicules expérimentaux ont semblé être la principale cause d'irritation. Le pouvoir hémolytique du lorazépam dans un véhicule expérimental a été léger ou modéré dans le sang de lapins et, faible ou léger dans le sang humain et le sang de chien.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Oral : On a effectué plusieurs études portant sur divers stades du cycle de reproduction de rats, de lapins et de souris. Le lorazépam a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg par jour. Les effets observés dans les groupes traités par le médicament chez les trois espèces comprenaient une diminution du gain pondéral maternel, une augmentation des résorptions, une perte complète de la portée plus fréquente, une diminution de la taille de la portée, une augmentation du nombre de mort-nés, une augmentation de la mortalité néonatale et une diminution du poids corporel des fœtus. Dans les expériences faites sur le lapin et la souris, des malformations mineures ou importantes ont été observées, notamment les suivantes : fissure palatine, rotation anormale d'un membre postérieur, 13^e côte additionnelle, laparoschisis et anomalie crânienne importante. Certaines de ces malformations étaient qualitativement similaires et/ou reliées à la dose, et peut-être provoquées par le médicament.

Neurotoxicité au stade du développement : Des études précliniques ont montré que l'administration d'anesthésiques et de sédatifs qui inhibent les récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDA) et/ou potentialisent l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) peut accroître la mort des cellules neuronales dans le cerveau. En effet, on a observé à long terme des déficits cognitifs et comportementaux chez de jeunes animaux ayant reçu ces agents durant la phase de pointe de développement du cerveau. D'après des comparaisons réalisées entre différentes espèces animales, la

fenêtre de vulnérabilité du cerveau à ces effets correspondrait, chez l'humain, à une exposition allant du troisième trimestre de la grossesse à la fin de la première année de vie, voire jusqu'à l'âge de 3 ans environ. Les données relatives au lorazépam sur ce plan sont limitées, mais comme ce dernier potentialise l'activité du GABA, il pourrait exercer des effets similaires. On ignore la portée clinique chez l'humain de ces observations chez l'animal.

Injectable : Le lorazépam administré par voie intraveineuse a fait l'objet d'étude chez les rats et les lapins pour en déterminer les répercussions éventuelles sur la reproduction et le développement des fœtus. Le lorazépam injectable a été associé dans une certaine mesure au nombre de résorptions, à la taille des portées et aux poids dans les deux espèces, mais ces effets n'étaient ni constants ni reliés à la dose.

Chez les rats et les lapins, le lorazépam injectable ne s'est pas révélé tératogène.

17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Renseignements thérapeutiques d'ATIVAN, lorazépam en comprimés oraux dosés à 0,5 mg, à 1 mg et à 2 mg et lorazépam en comprimés sublinguaux dosés à 0,5 mg, à 1 mg et à 2 mg; et lorazépam injectable à 4 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation : 141520, Wyeth (23 septembre 2010).
2. Monographie d'ATIVAN, lorazépam en comprimés oraux dosés à 0,5 mg, à 1 mg et à 2 mg et lorazépam en comprimés sublinguaux dosés à 0,5 mg, à 1 mg et à 2 mg; numéro de contrôle de la présentation : 267182, Pfizer Canada SRI (28 décembre 2022).
3. Monographie de LORAZÉPAM INJECTABLE USP, lorazépam pour injection, 4 mg/mL; numéro de contrôle de la présentation : 272297; Sandoz Canada Inc., 18 juillet 2023.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

LORAZÉPAM INJECTABLE USP

Lorazépam à 4 mg/mL

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **LORAZÉPAM INJECTABLE USP** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **LORAZÉPAM INJECTABLE USP** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Dépendance et emploi abusif ou détourné :

Même si vous prenez LORAZÉPAM INJECTABLE USP exactement comme on vous a dit de le faire, vous courez un risque d'emploi abusif ou détourné, de dépendance, de dépendance physique et de manifestations de sevrage. L'abus et l'emploi détourné peuvent entraîner une surdose et la mort, en particulier si LORAZÉPAM INJECTABLE USP est pris avec :

- des opioïdes;
- de l'alcool; ou
- des drogues illicites.

Votre professionnel de la santé doit :

- vous informer des risques du traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP ainsi que des autres traitements possibles (y compris ceux qui ne sont pas médicamenteux);
- évaluer le risque de tels comportements avant de vous prescrire LORAZÉPAM INJECTABLE USP;
- vous suivre de près pendant votre traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP pour détecter tout signe ou symptôme d'emploi détourné ou abusif. Si vous éprouvez un état de manque pendant le traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP, ou que vous ne prenez pas LORAZÉPAM INJECTABLE USP comme il vous a été prescrit, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

Conservez LORAZÉPAM INJECTABLE USP en lieu sûr pour éviter tout vol ou emploi détourné.

Sevrage :

Si vous arrêtez brusquement de prendre LORAZÉPAM INJECTABLE USP, que vous diminuez votre dose trop vite ou que vous changez de médicament, vous pourriez avoir des symptômes de sevrage sévères ou potentiellement mortels (*voir* Autres mises en garde).

- Consultez toujours votre professionnel de la santé avant d'arrêter votre traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP, de réduire votre dose ou de changer de médicament.

Prise de LORAZÉPAM INJECTABLE USP avec des opioïdes :

La prise de LORAZÉPAM INJECTABLE USP avec des médicaments opioïdes peut entraîner :

- une somnolence sévère;

- une diminution de la vigilance;
- des problèmes respiratoires;
- un coma;
- la mort.

Pourquoi utilise-t-on LORAZÉPAM INJECTABLE USP?

LORAZÉPAM INJECTABLE USP est utilisé chez les adultes pour :

- le soulagement à court terme des symptômes d'anxiété sévère chez les patients souffrant de problèmes d'anxiété;
- le soulagement de l'anxiété avant les interventions chirurgicales;
- la maîtrise des crises convulsives sévères (ce qu'on appelle « état de mal épileptique »).

LORAZÉPAM INJECTABLE USP n'est pas recommandé pour le traitement de l'anxiété et du stress légers ou modérés associés aux tensions de la vie quotidienne.

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre professionnel de la santé avant d'entreprendre un traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP. Ce médicament pourrait ne pas être efficace pour vous, et vous pourriez être plus sensible à ses effets indésirables.

Comment LORAZÉPAM INJECTABLE USP agit-il?

LORAZÉPAM INJECTABLE USP est une benzodiazépine possédant des propriétés sédatives (calmantes) qui contribue au traitement de l'anxiété.

Quels sont les ingrédients de LORAZÉPAM INJECTABLE USP?

Ingrédient médicamenteux : lorazépam

Ingrédients non médicamenteux : alcool benzylique (agent de conservation), polyéthylèneglycol et propylèneglycol

LORAZÉPAM INJECTABLE USP se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Une solution contenant 4 mg/mL de lorazépam.

N'utilisez pas LORAZÉPAM INJECTABLE USP dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique aux médicaments appartenant à la classe des benzodiazépines (p. ex. : le diazépam, le clonazépam, le chlordiazépoxyde, le bromazépam ou le flurazépam).
- Si vous êtes allergique au lorazépam ou à l'un des autres ingrédients contenus dans LORAZÉPAM INJECTABLE USP (voir la section « Quels sont les ingrédients de LORAZÉPAM INJECTABLE USP? »).
- Si vous souffrez de myasthénie grave, une maladie chronique caractérisée par un affaiblissement des muscles squelettiques.
- Si vous avez un glaucome aigu à angle fermé (une maladie de l'œil qui cause une perte graduelle de la vue).

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir LORAZÉPAM INJECTABLE USP, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu des problèmes :
 - o d'abus de substances, y compris de médicaments prescrits, de drogues illégales; ou
 - o d'alcool;
- vous avez déjà fait des crises d'épilepsie ou eu des convulsions (tremblements violents et involontaires avec ou sans perte de conscience);
- vous avez une maladie pulmonaire ou un trouble respiratoire (p. ex., une maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC] ou un syndrome d'apnée du sommeil);
- vous avez des antécédents de dépression, de tentative de suicide ou d'un problème de santé mentale appelé « psychose »;
- vous avez une maladie du foie;
- vous avez une maladie des reins.

Autres mises en garde

Réactions allergiques sévères : LORAZÉPAM INJECTABLE USP peut causer des réactions allergiques sévères parfois mortelles. Pour savoir quels sont les symptômes d'une réaction allergique sévère, voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : LORAZÉPAM INJECTABLE USP peut diminuer la vigilance. La consommation d'alcool et la prise d'autres sédatifs peuvent accentuer cet effet de LORAZÉPAM INJECTABLE USP. Cet effet pourrait aussi être accentué lorsque votre dose est changée. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines pendant votre traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP, ou pendant les premiers jours, jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à LORAZÉPAM INJECTABLE USP. Évitez de conduire ou d'utiliser des machines si vous prenez LORAZÉPAM INJECTABLE USP avec d'autres sédatifs.

Dépendance et emploi abusif ou détourné : LORAZÉPAM INJECTABLE USP entraîne un risque de dépendance physique et d'emploi abusif ou détourné, même si vous le prenez en suivant les directives. Voir l'encadré **Mises en garde et précautions importantes** ci-dessus.

Problèmes comportementaux : Des changements de la pensée et du comportement peuvent se produire lors de la prise de LORAZÉPAM INJECTABLE USP, entre autres : agressivité, extraversion, confusion, comportement étrange, agitation, illusions, hallucinations, sentiment de ne pas être soi-même, aggravation de l'insomnie, aggravation de la dépression, y compris pensées suicidaires. Si vous avez des pensées ou des comportements inhabituels ou troublants pendant la prise de LORAZÉPAM INJECTABLE USP, discutez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Grossesse : Ne prenez pas LORAZÉPAM INJECTABLE USP si vous êtes enceinte. LORAZÉPAM INJECTABLE USP peut être nocif pour le bébé à naître. LORAZÉPAM INJECTABLE USP pourrait aussi causer des effets secondaires et des symptômes de sevrage chez un bébé après sa naissance. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous pensez être enceinte ou devenez enceinte pendant votre traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP.

Allaitement : LORAZÉPAM INJECTABLE USP passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant un traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP.

Sevrage : Le fait d'arrêter brusquement le traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP, de réduire trop vite la dose de ce médicament ou de changer de médicament peut entraîner des symptômes de sevrage qui peuvent être d'intensité légère à sévère ou même potentiellement mortels. Certains des symptômes de sevrage peuvent durer des mois après la fin du traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP.

Le risque de symptômes de sevrage est plus grand si vous prenez LORAZÉPAM INJECTABLE USP pendant une longue période ou à fortes doses. Ces symptômes peuvent toutefois se manifester même si vous prenez LORAZÉPAM INJECTABLE USP de la façon prescrite pendant une courte période ou que vous réduisez lentement votre dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à ceux de la maladie pour laquelle vous êtes traité. Après la fin du traitement, il peut être difficile de déterminer si vous êtes en sevrage ou si votre maladie est réapparue (rechute).

Avertissez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes de sevrage à la fin de votre traitement ou après avoir changé de médicament.

Les symptômes sévères de sevrage comprennent :

- l'impression de ne pas pouvoir bouger ou réagir (catatonie);
- une confusion sévère, des frissons, des battements cardiaques irréguliers et une transpiration abondante (*delirium tremens*);
- une humeur dépressive;
- l'impression d'être déconnecté de la réalité (dissociation);
- le fait de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas là (hallucinations);
- une hyperactivité du comportement et des pensées (manie);
- le fait de croire à des choses qui ne sont pas vraies (psychose);
- des convulsions, y compris certaines qui ne s'arrêtent pas d'elles-mêmes;
- des pensées ou des comportements suicidaires.

Pour connaître d'autres symptômes de sevrage, consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous.

Pour réduire le risque de ressentir des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant de réduire la dose de LORAZÉPAM INJECTABLE USP, d'arrêter votre traitement ou de changer de médicament;
- suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé sur la façon de réduire votre dose prudemment et sans danger;
- avertissez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir mis fin à votre traitement ou changé de médicament.

Prise de LORAZÉPAM INJECTABLE USP avec des opioïdes : La prise de LORAZÉPAM INJECTABLE USP avec des médicaments opioïdes peut causer de la somnolence sévère et des problèmes respiratoires.

Avertissez votre professionnel de la santé si :

- vous prenez des opioïdes;
- on vous prescrit un opioïde après le début de votre traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP.

NE PAS conduire, utiliser de machines, ni faire des activités qui exigent de l'attention si vous prenez un opioïde et LORAZÉPAM INJECTABLE USP.

Chutes et fractures : Les benzodiazépines comme LORAZÉPAM INJECTABLE USP peuvent causer de la somnolence, des étourdissements et des pertes d'équilibre. Le risque de chute, et donc de fractures ou d'autres blessures liées aux chutes, est plus grand, surtout si vous :

- prenez d'autres sédatifs;
- consommez de l'alcool;
- êtes âgé; ou
- avez une maladie qui vous a rendu faible ou fragile.

Analyses sanguines : LORAZÉPAM INJECTABLE USP peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

La prise de LORAZÉPAM INJECTABLE USP avec des opioïdes peut entraîner :

- une somnolence sévère;
- des problèmes respiratoires;
- un coma;
- la mort.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec LORAZÉPAM INJECTABLE USP :

- les médicaments utilisés pour traiter l'anxiété et l'insomnie;
- les sédatifs et les hypnotiques (somnifères);
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et autres antidépresseurs;
- les médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale tels que l'halopéridol et la clozapine;
- les analgésiques narcotiques (médicaments contre la douleur, opioïdes) (*voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes »*);
- les médicaments contre les allergies;
- les médicaments utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie tels que le valproate;
- les anesthésiques, utilisés pendant les interventions chirurgicales;
- le probénécide, utilisé pour traiter la goutte;
- les médicaments utilisés pour traiter des problèmes respiratoires tels que la théophylline ou l'aminophylline.

Ne prenez pas LORAZÉPAM INJECTABLE USP si vous consommez de l'alcool.

Comment LORAZÉPAM INJECTABLE USP s'administre-t-il?

- LORAZÉPAM INJECTABLE USP vous sera administré par un professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose qui vous convient en fonction de votre maladie et de votre réponse à LORAZÉPAM INJECTABLE USP.
- Votre professionnel de la santé déterminera quand mettre fin à votre traitement par LORAZÉPAM INJECTABLE USP. Suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé.

Dose habituelle chez l'adulte

LORAZÉPAM INJECTABLE USP vous sera administré par un professionnel de la santé, qui vous l'injectera dans un gros muscle, par exemple dans un bras ou une fesse, ou qui le diluera avant de le perfuser dans une veine. Votre professionnel de la santé déterminera la quantité de LORAZÉPAM INJECTABLE USP que vous recevrez en fonction de votre poids.

Si vous avez 65 ans ou plus, vous pourriez être plus sensible aux effets de LORAZÉPAM INJECTABLE USP. Votre professionnel de la santé pourrait vous donner une dose plus faible. LORAZÉPAM INJECTABLE USP ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de LORAZÉPAM INJECTABLE USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous avez manqué une dose de LORAZÉPAM INJECTABLE USP, communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des directives.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LORAZÉPAM INJECTABLE USP?

Lorsque vous recevez LORAZÉPAM INJECTABLE USP, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Les effets secondaires possibles comprennent :

- Somnolence
- Étourdissements
- Confusion
- Faiblesse
- Chutes et fractures
- Variation du poids
- Hypothermie
- Nausées
- Constipation

- Modification de l'appétit
- Modification de la libido, impuissance, diminution de l'orgasme, excitation sexuelle

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Changement de l'état mental et de comportement : réactions inattendues, notamment agitation, hyperactivité, excitation, hallucinations, aggravation de l'insomnie, nervosité, irritabilité, spasticité musculaire accrue, agressivité, rages, psychoses et comportement violent		✓	
Réactions allergiques sévères : rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons; enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge; difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules cutanées, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux, nausées, vomissements			✓
Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile			✓
Trouble du foie : douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée		✓	
RARE			
Dépression : difficulté à dormir; gain ou perte de poids; sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir; isolement (tendance à éviter les activités familiales et sociales); baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide		✓	
Perte de mémoire		✓	
TRÈS RARE			
Somnambulisme : se lever du lit sans être tout à fait conscient, y compris pour se préparer et manger de la nourriture, faire des appels téléphoniques, sortir de chez soi, etc.		✓	
INCONNU			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Troubles visuels (altération de la vue) : vision brouillée, vision double		✓	
Problèmes de mouvement : ataxie (y compris le manque d'équilibre et la maladresse), difficulté à contrôler ses mouvements, tremblements (symptômes extrapyramidaux, vertiges, troubles de l'équilibre)		✓	
Surdose : somnolence extrême, confusion, difficultés d'élocution, lenteur des réflexes, respiration superficielle et lente, coma, perte d'équilibre et de coordination, mouvements involontaires des yeux, baisse de la pression sanguine			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
Sevrage : Symptômes sévères possibles : Catatonie : impression de ne pas pouvoir bouger ni réagir Delirium tremens : confusion sévère, frissons, battements de cœur irréguliers et transpiration abondante; humeur dépressive Dissociation : impression d'être déconnecté de la réalité Hallucinations : fait de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas là Manie : hyperactivité du comportement et des pensées Psychose : fait de croire à des choses qui ne sont pas vraies		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<p>Convulsions : crises d'épilepsie dont certaines ne s'arrêtent pas d'elles-mêmes, perte de conscience avec tremblements involontaires</p> <p>Pensées ou comportements suicidaires</p> <p>Autres symptômes possibles : crampes abdominales et musculaires, problèmes de mémoire ou de concentration, diarrhée, malaise ou agitation, anxiété sévère ou crises de panique, maux de tête, sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques, tremblements, vomissements, difficulté à dormir, irritabilité, douleur ou raideur musculaires, sensation de brûlure ou de picotement aux mains, aux bras, aux jambes ou aux pieds, transpiration</p>			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Craint la lumière et le gel. Ne pas utiliser toute solution contenant un précipité ou ayant changé de couleur.

Jeter 28 jours après la première utilisation.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur LORAZÉPAM INJECTABLE USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 19 septembre 2023